

Dysfonction thyroïdienne et grossesse

Les dysthyroïdies sont fréquentes pendant la grossesse et leurs formes infracliniques probablement sous-estimées. D'une part la grossesse entraîne une hyperstimulation de la thyroïde, d'autre part les apports d'iode sont souvent insuffisants pendant cette période. Le dépistage des anomalies thyroïdiennes doit donc être « large » chez la femme enceinte.

Patrice Rodien*, ****, Régis Coutant**, Claudine Vasseur***, Aline Bourdelot*, Sandrine Laboureau*, Vincent Rohmer*, ****

La fonction thyroïdienne est directement dépendante des apports iodés. Au cours de la grossesse, on observe une augmentation de la clairance rénale de l'iodure qui conduit, en zone d'apports iodés insuffisants ou juste suffisants, à un état de carence relative. À cette augmentation de la clairance rénale s'ajoute une importante activité de métabolisme des hormones thyroïdiennes dans le placenta, où la thyroxine (T₄) est convertie en T₃ inverse (reverse T₃) par la désiodase de type 3 et en triiodothyronine (T₃) par la désiodase de type 2. Il en résulte une augmentation des besoins en hormones thyroïdiennes de l'ordre de 50 %.¹

L'augmentation des œstrogènes tout au long de la grossesse conduit à une augmentation de la protéine porteuse principale des hormones thyroïdiennes, la *thyroxin binding globulin* (TBG). Cela entraîne une augmentation de la T₄ totale, mais aussi une diminution de la fraction libre de la T₄. Cette diminution de la concentration de l'hormone libre provoque l'augmentation de la thyroestimuline hypophysaire (TSH) par mise en jeu du rétrocontrôle négatif.¹

Enfin, l'apparition de l'hormone chorionique gonadotrophique (hCG), vient perturber la boucle de rétrocontrôle. En effet, l'hCG est constituée, comme la TSH, d'une sous-unité α commune, et d'une sous-unité β distincte

mais suffisamment proche structurellement de la sous-unité β de la TSH pour que le dimère hCG soit capable, à forte concentration, de se comporter comme la TSH et donc de stimuler la glande thyroïde.¹

On note ainsi, en tout début de grossesse, une augmentation de la TSH, rapidement compensée par une augmentation de la T₄ libre qui se prolonge avec l'apparition et l'augmentation de l'hCG (à faible activité thyroïdienne), et cette augmentation de T₄ libre conduit à une diminution de la TSH par rétrocontrôle négatif.

CE QUI EST NOUVEAU

- ➔ La fréquence des maladies thyroïdiennes infracliniques pendant la grossesse est plus élevée que ce qui était admis.
- ➔ L'hypothyroïdie infraclinique de la mère est associée à des performances intellectuelles moins bonnes de l'enfant.
- ➔ Les maladies thyroïdiennes auto-immunes sont associées à un risque accru d'avortements spontanés.
- ➔ L'échographie fœtale spécialisée permet d'évaluer l'importance de l'hyperthyroïdie fœtale.

*Endocrinologie, ** Pédiatrie, *** Gynécologie-obstétrique, CHU d'Angers, 49033 Angers Cedex 01. **** Inserm U 694. Courriel : PaRodien@chu-angers.fr

LhCG et la TSH ont en fait une évolution en miroir. * La TSH est au plus bas vers les 10 à 12^{es} semaines d'aménorrhée lorsque l'hCG est maximale. La TSH et la T4 libre restent dans la zone normale. Ce n'est que pour 10 à 20 % des grossesses que l'on trouve une diminution franche de la TSH et dans moins de 2 % que l'on trouve également une T4 libre au-dessus de la valeur supérieure de la normale.¹

Jusqu'à la fin du premier trimestre de la grossesse, le fœtus est totalement dépendant des hormones thyroïdiennes maternelles, puisque sa propre thyroïde n'est pas fonctionnelle. Le passage transplacentaire de la T4 est faible mais crucial pour le développement du système nerveux central, tandis que la T3 passe peu. À partir de la 18-20^e semaine d'aménorrhée, la thyroïde fœtale est fonctionnelle, mais les apports en T4 d'origine maternelle restent importants, car l'axe thyroïdarien ne devient pleinement opérationnel qu'en fin de gestation et en période néonatale.²

HYPERTHYROIDIE ET GROSSESSE

Maladie de Basedow

Les causes d'hyperthyroïdie pendant la grossesse sont dominées par la maladie de Basedow (*v. page 149*). Quelle que soit la cause de cette situation, elle s'accompagne de complications pour la mère et le fœtus. Ainsi, on note une plus grande fréquence d'hypertension artérielle et de prééclampsie. Le risque de décompensation cardiaque en cas d'hyperthyroïdie non contrôlée est notable. Chez le fœtus, les risques sont le retard de croissance intra-utérin, la prématurité et ses conséquences.³

Les signes d'hyperthyroïdie peuvent passer inaperçus, surtout en début de grossesse. En effet, la nervosité, un malaise général, des palpitations sont fréquents. Enfin, les vomissements parfois associés à l'hyperthyroïdie pendant la grossesse sont volontiers considérés comme normaux. Doivent attirer l'attention, la moiteur de la peau, la tachycardie et la dyspnée de moindre effort, l'absence de prise de poids, voire la perte de poids.

* LE PROBLÈME DES VALEURS DE RÉFÉRENCE

Les valeurs de référence qui permettent de décrire les variations normales de la fonction thyroïdienne au cours de la grossesse sont établies pour des populations « normales » en dehors de la grossesse. Compte tenu des connaissances actuelles, il serait judicieux de définir des valeurs de référence dans une population de femmes enceintes et en fonction du terme et selon la trousse de dosage. Selon la méthode de dosage utilisée, on assiste généralement à une diminution progressive de la T4 libre et de la T3 libre au cours de la seconde moitié de la grossesse qui peut conduire à des valeurs basses mais « normales » ou à des valeurs nettement en dessous de la limite inférieure de la « normale ».¹ Si le caractère normal de la fonction thyroïdienne est habituellement affirmé sur la valeur normale de la TSH, des difficultés peuvent survenir lors de l'adaptation d'un traitement substitutif par hormones thyroïdiennes ou dans la surveillance d'un traitement d'hyperthyroïdie.

1. Sapin R, Schlienger JL. Free thyroxine measured with equilibrium dialysis and nine immunoassays in late pregnancy. *Immunoanalyse Biol Spe* 2004 ; 19 : 173-6.

Au moindre doute, un dosage de TSH montre un effondrement. L'élévation de la T4 libre confirme le diagnostic d'hyperthyroïdie. On rappelle que la scintigraphie est proscrite pendant la grossesse.

Traitement

Le traitement fait appel aux antithyroïdiens de synthèse. L'objectif est d'obtenir rapidement l'euthyroïdie pour diminuer ensuite la dose. Contrairement à l'usage en dehors de la grossesse, qui veut que l'on ne contrôle la T4 libre ou la TSH que 4 à 6 semaines après l'instauration du traitement, on propose ici une surveillance plus fréquente (toutes les 3 semaines au début) pour éviter le passage en hypothyroïdie et limiter les risques pour le fœtus (*v. infra*). L'objectif recherché pour éviter ces écueils est le maintien de la T4 libre à la partie haute de la normale, voire discrètement au-dessus de la limite supérieure. La plupart du temps, on peut diminuer la dose d'antithyroïdiens et rapidement les interrompre. Les β -bloquants peuvent être utilisés dans l'attente de l'efficacité des antithyroïdiens.^{4,5}

La récurrence dans le post-partum, contemporaine du rebond immunitaire, est fréquente et impose une surveillance systématique avec un dosage de TSH et T4 libre dans les 3 mois après l'accouchement.

L'évolution est classiquement favorable, qu'il s'agisse d'une grossesse au cours d'un traitement de maladie de Basedow, ou de la découverte d'une maladie de Basedow en cours de grossesse.⁵ Cependant, la conduite et la surveillance du traitement doivent être réalisées conjointement par l'endocrinologue, l'obstétricien et le médecin traitant, parfois le pédiatre en raison de plusieurs difficultés propres à la gestation.

L'amélioration en cours de grossesse, fréquente, n'est pas systématique. Elle est due à la diminution des auto-anticorps, parmi lesquels les anticorps anti-récepteur de la TSH.⁵ Toutefois, il arrive qu'au lieu d'une diminution, on assiste à une recrudescence en deuxième partie de grossesse, avec réactivation de l'hyperthyroïdie. Par ailleurs la stimulation physiologique par l'hCG, qui s'ajoute à la stimulation pathologique par les anticorps anti-récepteur de la TSH, peut détériorer un équilibre difficilement obtenu.

Les anticorps thyroïdiens passent la barrière placentaire. Ils peuvent donc provoquer une hyperthyroïdie fœtale par stimulation de la glande fœtale, en deuxième moitié de grossesse.^{5,6} Cela, alors même que l'hyperthyroïdie maternelle peut être parfaitement contrôlée par le traitement médical. Aux risques de l'hyperthyroïdie maternelle s'ajoutent alors les risques propres à l'hyperthyroïdie fœtale avec retard de croissance intra-utérin, avance de maturation osseuse et risque de craniosténose, défaillance cardiaque, anasarque et risque de mort in utero. Les signes d'hyperthyroïdie fœtale doivent donc être recherchés avec attention, ainsi que la présence d'un goitre fœtal.^{7,8} En période néonatale, une hyperthyroïdie

transitoire du nouveau-né est possible par la persistance des anticorps thyroestimulants qui ont été transmis par la mère pendant la gestation. Elle peut être décalée dans le temps en raison de l'élimination de l'effet des antithyroïdiens de synthèse d'une part, et de la coexistence d'anticorps thyrobloquants d'autre part, dont la cinétique d'élimination peut différer de celle des anticorps thyroestimulants.^{5,6}

Lorsque les anticorps sont restés élevés pendant la grossesse ou que l'hyperthyroïdie maternelle a été difficilement contrôlée, le nouveau-né doit être soigneusement examiné pour la recherche de signes d'hyperthyroïdie qui, de discrète, peut évoluer vers une forme extrêmement grave (défaillance cardiaque), avec un dosage des hormones thyroïdiennes au moindre doute.

Les antithyroïdiens passent la barrière placentaire, ils peuvent générer chez le fœtus un goitre et (ou) une hypothyroïdie. On doit donc utiliser la plus faible dose efficace pour éviter ce risque d'atteinte fœtale et rechercher attentivement l'existence d'un goitre fœtal et les signes d'hypothyroïdie fœtale. Dans l'obligation de maintenir une forte dose d'antithyroïdiens, on doit discuter une thyroïdectomie au cours du deuxième trimestre de la grossesse (situation exceptionnelle).⁹

Les antithyroïdiens sont-ils tératogènes ? Il n'y a pas de réponse claire à cette question. Quelques cas d'aplasie localisée du scalp ont été décrits avec le métabolite actif du carbimazole, le méthimazole, mais aussi et surtout, des syndromes malformatifs comportant une atrésie œsophagienne, une hypoplasie diaphragmatique, une imperforation des choanes ont été rapportés.⁹ Il semble qu'à chaque fois le méthimazole était utilisé à forte dose, la plupart du temps dans le cadre du schéma thérapeutique associant méthimazole et thyroxine. Ce schéma doit donc être prescrit chez la femme enceinte. On préfère la plupart du temps utiliser le propylthiouracile, à condition que le relais carbimazole-propylthiouracile ait lieu précocement, puisque l'embryogenèse des organes impliqués dans les malformations décrites est précoce (de la 5^e à la 7^e semaine).

La découverte d'un goitre fœtal au cours d'une maladie de Basedow nécessite une prise en charge spécialisée multidisciplinaire rapide et concertée. Outre qu'elle impose une évaluation rapide de la fonction thyroïdienne en raison des risques d'une hyperthyroïdie fœtale (rôle des auto-anticorps) ou d'une hypothyroïdie (rôle des antithyroïdiens), la présence d'un goitre peut provoquer des complications obstétricales (défaut de présentation par déflexion de la tête) et néonatales (goitre compressif avec troubles respiratoires). Une adaptation rapide du traitement antithyroïdien suffit la plupart du temps à faire régresser le goitre, parfois une injection intra-amniotique de T4 est nécessaire. On peut être (rarement) amené à discuter une ponction de sang du cordon pour évaluer la fonction thyroïdienne du fœtus.⁸

Il est ainsi de règle de maintenir une contraception pendant le traitement d'une maladie de Basedow pour éviter ces difficultés, et de n'autoriser une grossesse qu'après retour à l'euthyroïdie, stable sur plusieurs mois sans traitement ou avec une faible dose d'antithyroïdiens. Dans l'impossibilité d'obtenir cette euthyroïdie stable on doit, préalablement à la grossesse, discuter d'un traitement radical.

Enfin, un antécédent de maladie de Basedow doit conduire à une surveillance au même titre qu'une maladie de Basedow. En effet, si la patiente est spontanément euthyroïdienne sans avoir eu de traitement radical, il est improbable que le titre des anticorps anti-récepteur de la TSH soit suffisamment élevé pour générer une hyperthyroïdie fœtale, puisqu'ils ne donnent pas d'hyperthyroïdie chez la mère. Mais, on l'a vu, le titre des anticorps peut augmenter en cours de grossesse. Si la patiente est euthy-

Pendant la grossesse, une carence iodée qui s'aggrave

L'Europe occidentale est une zone d'apports iodés à peine suffisants hors grossesse et généralement insuffisants pendant la grossesse et l'allaitement (apports recommandés 175 à 200 µg/j).^{1,2} Cette carence relative est associée statistiquement à la fréquence des goitres dans la population générale, mais surtout dans la population d'âge scolaire. Plus préoccupante est son association à de moins bonnes performances des enfants lors des tests psychométriques.³ La part de l'insuffisance d'apports en iode à l'enfant lui-même et à la mère pendant la grossesse est difficile à évaluer, mais les régions où les apports en iode chez l'enfant sont insuffisants sont les mêmes que celles où les apports sont insuffisants chez la femme gestante.

L'amélioration des apports en iode est un problème de santé publique, non encore résolu. Le mode le plus approprié de délivrance de ces apports (iodation du sel, iodation de l'eau, suppléments iodés) n'est pas déterminé. La gestation est un problème particulier, puisqu'on tend à limiter les apports en sel. Une prescription de suppléments combinant vitamines, magnésium et iode peut donc être utile. Là encore, il n'y a pas de recommandation officielle, ni de prise en charge par l'assurance-maladie.

1. Caron P, Hoff M, Bazzi S *et al.* Urinary iodine excretion during normal pregnancy in healthy women living in the southwest of France: correlation with maternal thyroid parameters. *Thyroid* 1997 ; 7 : 749-54.
2. Zimmermann M, Delange F. Iodine supplementation of pregnant women in Europe: a review and recommendations. *Eur J Clin Nutr* 2004 ; 58 : 979-84.
3. Santiago-Fernandez P, Torres-Barahona R, Muela-Martinez JA *et al.* Intelligence quotient and iodine intake: a cross-sectional study in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 ; 89 : 3851-7.

roïdienne après avoir eu un traitement radical (thyroïdectomie chirurgicale ou isotopique), les anticorps anti-récepteur de la TSH peuvent persister à un titre élevé à distance de ce traitement radical. La difficulté, en l'absence de surveillance systématique, est d'évoquer le risque d'hyperthyroïdie foetale puisque aucun signe d'hyperthyroïdie maternelle ne vient attirer l'attention. Il faut donc chez une femme enceinte avec antécédents de maladie de Basedow, guérie ou en rémission, mettre en place le même type de surveillance multidisciplinaire que devant une maladie de Basedow évolutive.

Thyrotoxicose gestationnelle transitoire et hyperémèse gravidique

La thyrotoxicose gestationnelle transitoire est le principal diagnostic différentiel de la maladie de Basedow. Il s'agit de l'exagération des modifications normales de la fonction thyroïdienne en début de grossesse. Si 10 à 20 % des femmes enceintes ont une TSH basse lors du pic d'hCG, seulement 2 % d'entre elles ont une T4 libre au-dessus de la normale.¹

Ces modifications sont transitoires et les manifestations cliniques passent le plus souvent inaperçues, sauf lorsqu'elles sont plus graves. Le mode de révélation privilégié est la survenue de vomissements importants en début de grossesse. Lorsque ces vomissements deviennent incoercibles et s'accompagnent d'un amaigrissement avec troubles hydroélectrolytiques ils constituent l'hyperémèse gravidique. L'altération de l'état général est due beaucoup plus aux vomissements qu'à l'hyperthyroïdie elle-même qui est généralement de courte durée.

La biologie révèle une hyperthyroïdie (TSH effondrée, T4 libre élevée) sans anticorps anti-récepteur de la TSH. En général, l'hCG est élevée. La thyrotoxicose gestationnelle transitoire et l'hyperémèse gravidique sont d'ailleurs plus fréquentes lors des grossesses gémellaires ou multiples, au cours desquelles on observe habituellement un pic d'hCG prolongé. L'évolution est spontanément favorable, au besoin avec un traitement des désordres électrolytiques. La mise en route d'un traitement antithyroïdien est rarement nécessaire. Il est toujours de courte durée contrairement au traitement de la maladie de Basedow. Le diagnostic doit donc être évoqué systématiquement devant des vomissements graves en début de grossesse. Exceptionnellement, la thyrotoxicose gestationnelle dans le cadre de l'hyperémèse gravidique est révélatrice d'une grossesse molaire.

La relation entre hCG, hyperémèse gravidique et thyrotoxicose gestationnelle n'est pas univoque. On peut observer une hyperémèse gravidique en l'absence de thyrotoxicose, voire en cas d'hypothyroïdie et sans hyper-sécrétion d'hCG.^{10,11} De même, on peut observer une hypersécrétion massive d'hCG asymptomatique. Une susceptibilité individuelle ou une prédisposition génétique est possible. À ce jour, une telle susceptibilité a été

démontrée dans une seule famille où survenaient thyrotoxicose gestationnelle sévère et hyperémèse gravidique. L'hyperthyroïdie gestationnelle était due à une mutation du récepteur de la TSH qui le rendait hypersensible à l'hCG sécrétée en concentration normale.¹² Il n'est pas exclu que d'autres cas d'hypersensibilité à l'hCG passent inaperçus. Seule une exploration thyroïdienne systématique devant des vomissements importants de début de grossesse permettrait de les identifier et de préciser les liens entre hyperthyroïdie et hyperémèse gravidique.¹¹

Allaitement au cours du traitement de l'hyperthyroïdie

Les antithyroïdiens sont transférés du sang maternel vers le lait. Néanmoins, avec une petite dose d'antithyroïdiens (inférieure à 20 mg de carbimazole, 450 mg de propylthiouracile) il est théoriquement possible d'autoriser l'allaitement.⁹ Idéalement, on préconise d'espacer la tétée de 4 heures après la prise du médicament. Un idéal d'organisation stricte, bien difficile à atteindre en réalité, d'autant que la reprise évolutive éventuelle de l'hyperthyroïdie peut conduire à majorer la dose d'antithyroïdien. Enfin, il faut rappeler que le nombre d'enfants allaités par une mère traitée par antithyroïdiens, et pour lesquels on dispose d'un suivi prolongé, est faible. La question fréquente du passage des anticorps thyroestimulants dans le lait maternel ne se pose pas : si les anticorps passent effectivement dans le lait, ils sont dégradés dans le tractus digestif du nouveau-né et n'ont pas d'effet délétère.

HYPOTHYROÏDIE ET GROSSESSE

La fréquence de l'hypothyroïdie est variable selon que l'on intègre ou non les hypothyroïdies frustes (élévation isolée de la TSH sans abaissement de la T4 libre). Dans ce cas, la fréquence varie de 2 à 3 % des grossesses.^{1,13} Le risque pour la mère et pour le fœtus est marqué par une plus grande fréquence d'hypertension artérielle, de pré-éclampsie, de prématurité.

Plus récemment, on a mis en évidence un retentissement de l'hypothyroïdie maternelle sur le développement psychomoteur des enfants. Plusieurs études ont montré que les enfants nés de mères qui avaient une hypothyroïdie non traitée pendant la grossesse avaient en moyenne un quotient intellectuel plus faible que les enfants nés de mères euthyroïdiennes ou que les enfants nés de mères hypothyroïdiennes mais traitées.¹⁴ La simple baisse transitoire en début de grossesse de la thyroxinémie (mais avec quelles valeurs de référence ?) a aussi été associée à un développement intellectuel plus faible.¹⁵ Ces données récentes viennent compléter les études plus anciennes qui avaient montré une association entre présence d'auto-anticorps antithyroïdiens chez la mère et quotient intellectuel plus faible.¹⁶ Cette auto-immunité thyroïdienne pourrait indiquer une prédisposition à l'hypothyroïdie fruste.¹³

En dehors des patientes ayant une cause évidente d'hypothyroïdie (hypothyroïdie congénitale, chirurgie, radiothérapie métabolique ou externe...) la cause principale d'hypothyroïdie est la thyroïdite lymphocytaire chronique de Hashimoto. Le diagnostic d'une hypothyroïdie en cours de grossesse doit être évoqué devant les mêmes signes qu'en dehors de la grossesse : asthénie, bouffissure du visage et des extrémités, frilosité, chute des cheveux. La difficulté est en réalité d'évoquer ce diagnostic, compte tenu du manque de spécificité de ces signes en cours de grossesse. La présence d'un goitre prend alors toute sa valeur.

Le diagnostic biologique repose sur le dosage de TSH, complété pour confirmation par le dosage de T4 libre. Compte tenu des difficultés d'interprétation d'une T4 libre normale basse en cours de grossesse, c'est sur l'élévation de la TSH qu'est porté le diagnostic. Le dosage des anticorps antithyroïdiens (anticorps anti-thyropéroxydase [TPO] ou anticorps anti-thyroglobuline) confirme le diagnostic de thyroïdite.

Le traitement doit être entrepris dès la confirmation du diagnostic. La dose quotidienne de substitution est comprise entre 1,7 et 2,4 µg/kg, prescrite soit d'emblée à pleine dose, soit avec une ascension rapide (quelques jours et non pas quelques semaines). Lorsque l'hypothyroïdie préexistait à la grossesse et est substituée, le problème essentiel est celui de l'adaptation de dose de la L-thyroxine. L'augmentation des besoins est précoce, dès la 5^e semaine d'aménorrhée et va de 35 à 50 % de la dose avant grossesse.¹⁷

L'objectif est de ramener la TSH non seulement dans la norme, mais plutôt dans la moitié inférieure de la zone de référence, autour de 1 à 1,5 mUI/L.

Thyroïdite du post-partum

La plupart du temps, il s'agit d'une hypothyroïdie diagnostiquée vers le 6^e mois du post-partum. Les symptômes qui conduisent au diagnostic sont dominés par l'asthénie, la difficulté à perdre le poids acquis pendant la grossesse ou la reprise de poids perdu après la grossesse, la tendance dépressive. On palpe généralement un goitre indolore. Il n'y a pas de signe oculaire. En réalité, la phase d'hypothyroïdie a souvent été précédée autour du 3^e mois du post-partum, d'une phase d'hyperthyroïdie, passée inaperçue : nervosité, perte rapide de poids, asthénie. L'évolution est donc typiquement biphasique : hyperthyroïdie puis hypothyroïdie.¹⁸

Les anticorps anti-TPO sont souvent positifs, l'échographie montre un aspect hétérogène hypoéchogène. La scintigraphie montre une absence de captage. L'évolution est, en règle générale, spontanément favorable mais, à la phase d'hyperthyroïdie, on peut être amené à prescrire un β-bloquant (les antithyroïdiens sont inefficaces, car il s'agit d'une nécrose des cellules thyroïdiennes) ; à la phase d'hypothyroïdie on doit souvent prescrire une substitution par hormone thyroïdienne, en raison de l'asthénie majeure.

La thyroïdite du post-partum peut récidiver.¹⁸ Elle indique une maladie thyroïdienne auto-immune ; à ce titre, elle doit conduire, pour les grossesses ultérieures, à une surveillance systématique de la fonction thyroïdienne pour ne pas méconnaître une décompensation à minima d'une thyroïdite chronique avec le risque pour le développement cérébral du fœtus. La récupération après la phase d'hypothyroïdie n'est pas systématique, et on peut observer, notamment après plusieurs poussées, une hypothyroïdie définitive.

Auto-immunité thyroïdienne et grossesse

La présence d'anticorps antithyroïdiens avant la grossesse, ou au début, prédispose à la décompensation d'une hypothyroïdie jusque-là latente et devrait conduire à une vérification systématique de la fonction thyroïdienne. Elle est également prédictive du risque de thyroïdite du post-partum.¹

La présence d'anticorps antithyroïdiens, en l'absence d'hypothyroïdie, est associée à une hypofertilité, due en particulier à une plus grande fréquence d'avortements précoces. Cette association épidémiologique n'a pas, jusqu'à présent, trouvé d'explication définitive. Il est noté qu'en moyenne ces patientes sont plus âgées que celles n'ayant pas ces anticorps, ce qui pourrait en soi expliquer la plus grande fréquence des avortements précoces.¹⁶

Récemment, il a été montré, chez les femmes engagées dans un programme de procréation médicale assistée, que les modifications de la fonction thyroïdienne immédiatement après l'ovulation étaient différentes entre les femmes ayant des anticorps antithyroïdiens et celles n'en ayant pas. L'élévation de T4 libre est plus faible et la TSH plus élevée dans le groupe avec anticorps,¹⁹ ce qui suggère une diminution de la réserve fonctionnelle thyroïdienne. Le même groupe avait précédemment montré que la fréquence de grossesses évolutives était plus faible après fécondation in vitro chez les femmes ayant des anticorps antithyroïdiens, et que le nombre d'avortements précoces y était plus fréquent. L'ascension de la T4 est-elle nécessaire aux phases précoces de la gestation ? Il semble que les hormones thyroïdiennes puissent jouer un rôle dans le développement du placenta,²⁰

POUR LA PRATIQUE

- ➔ La grossesse est une situation de déséquilibre de la fonction thyroïdienne.
- ➔ Toute femme ayant des antécédents de maladie thyroïdienne doit avoir une évaluation de la fonction thyroïdienne et, en cas de maladie de Basedow, une mesure des anticorps anti-récepteurs de la TSH dès confirmation de la grossesse ou, mieux, avant la conception.
- ➔ Le traitement de l'hypothyroïdie doit être majoré dès le début de la grossesse.
- ➔ La maladie de Basedow nécessite une surveillance étroite, multidisciplinaire.

et (étude non contrôlée) que l'administration d'hormones thyroïdiennes chez les femmes ayant des avortements répétés puisse favoriser la poursuite de la grossesse.²¹

FAUT-IL DÉPISTER SYSTÉMATIQUEMENT LES MALADIES THYROÏDIENNES AU COURS DE LA GROSSESSE ?

Plusieurs équipes proposent un dépistage systématique. Mais il n'y a, à ce jour, aucune recommandation officielle^{13, 18, 22} les auteurs nord-américains s'accordant plutôt en défaveur du dépistage. Cette position ne peut pas être transposée directement à l'Europe en raison de la carence iodée relative de nos populations.²³ L'objectif serait de dépister essentiellement l'hypothyroïdie maternelle, incluant l'hypothyroïdie fruste (seule élévation de la TSH). En effet, la fréquence de l'hyperthyroïdie pendant la grossesse ne semble pas justifier un tel dépistage.

Il reste à définir si le meilleur test diagnostique serait un dosage d'anticorps antithyroïdiens, pour identifier les femmes à risque de décompensation d'une maladie thyroïdienne (hyper- ou hypothyroïdie) pendant la grossesse ou dans le post-partum, ou bien un dosage de TSH identifiant directement les dysfonctions thyroïdiennes, mais moins prédictif de la survenue ultérieure d'une maladie thyroïdienne.

Enfin, si l'hypothyroïdie maternelle, même fruste, est associée statistiquement à un développement intellectuel de l'enfant à naître moins bon, il n'est pas encore démontré qu'un traitement précoce par hormone thyroïdienne améliore ce développement. ■

SUMMARY Thyroid dysfunction and pregnancy

The pregnancy is a state of thyroid hyperstimulation, therefore of changes of thyroid hormone values. Results of thyroid hormone measurement have to be analysed in the context of gestation age. Hyperthyroidism, mostly represented by Graves' disease, requires a multidisciplinary management, owing to possible maternal, foetal and neonatal complications. Treatment with antithyroid drugs, is a compromise between the risk of uncontrolled maternal hyperthyroidism and the risk of iatrogenic foetal hypothyroidism. Evaluation of foetal thyroid function considers the titre of thyrotropin receptor antibodies in the mother's blood, the dose of antithyroid drugs to maintain euthyroidism in the mother, and the signs of foetal hyperthyroidism on ultrasound. Maternal hypothyroidism is associated with foetal and maternal morbidity. Untreated or inappropriately treated, it is associated with poorer performances of offspring in intelligence tests. Thyroid autoimmunity is associated with hypofertility, particularly with spontaneous abortion. Screening for thyroid dysfunction during pregnancy, although not systematic, should have broad indications.

Rev Prat 2005 ; 55 : 174-9

RESUMÉ Dysfonction thyroïdienne et grossesse

La grossesse est marquée par un état d'hyperstimulation de la glande thyroïde et donc de modifications des taux d'hormones thyroïdiennes. Les résultats doivent être interprétés en fonction du terme. L'hyperthyroïdie, dominée par la maladie de Basedow, nécessite une prise en charge spécialisée, souvent multidisciplinaire, en raison des complications maternelles, fœtales et néonatales possibles. Le traitement par antithyroïdiens navigue entre le risque d'une hyperthyroïdie non contrôlée et celui d'hypothyroïdie fœtale iatrogène. L'appréciation du statut thyroïdien du fœtus doit prendre en compte le titre des anticorps thyroïdiens chez la mère, la dose d'antithyroïdiens, et la recherche de signes échographiques d'hyperthyroïdie fœtale. L'hypothyroïdie maternelle est associée à une morbidité fœto-maternelle accrue. Non ou insuffisamment substituée, elle est associée à des performances intellectuelles moins bonnes de l'enfant. L'auto-immunité thyroïdienne est associée à une hypofertilité, en particulier à une plus grande fréquence d'avortements spontanés. Le dépistage des dysfonctionnements thyroïdiens pendant la grossesse, à défaut d'être systématique, doit donc avoir des indications larges.

RÉFÉRENCES

- Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* 1997 ; 18 : 404-33.
- Morreal de Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Rey F. Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia? *J Clin Endocrinol Metab* 2000 ; 85 : 3975-87.
- Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998 ; 27 : 127-49.
- Roti E, Minelli R, Salvi M. Clinical review 80: Management of hyperthyroidism and hypothyroidism in the pregnant woman. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 ; 81 : 1679-82.
- Weetman AP. Graves' disease. *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 1236-48.
- Orgiazzi J. Anti-TSH receptor antibodies in clinical practice. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000 ; 29 : 339-55.
- Luton D, Fried D, Sibony O *et al.* Assessment of fetal thyroid function by colored Doppler echography. *Fetal Diagn Ther* 1997 ; 12 : 24-7.
- Volumenie JL, Polak M, Guilbourdenche J *et al.* Management of fetal thyroid goitres: a report of 11 cases in a single perinatal unit. *Prenat Diagn* 2000 ; 20 : 799-806.
- Mandel SJ, Cooper DS. The use of antithyroid drugs in pregnancy and lactation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 ; 86 : 2354-9.
- Hershman JM. Physiological and pathological aspects of the effect of human chorionic gonadotropin on the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004 ; 18 : 249-65.
- Rodien P, Jordan N, Lefevre A *et al.* Abnormal stimulation of the thyrotropin receptor during gestation. *Hum Reprod Update* 2004 ; 10 : 95-105.
- Rodien P, Bremont C, Sanson ML *et al.* Familial gestational hyperthyroidism caused by a mutant thyrotropin receptor hypersensitive to human chorionic gonadotropin. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 1823-6.
- Poppe K, Glinoe D. Thyroid autoimmunity and hypothyroidism before and during pregnancy. *Hum Reprod Update* 2003 ; 9 : 149-61.
- Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC *et al.* Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 549-55.
- Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vulsma T, van Baar AL, de Vijlder JJ. Maternal hypothyroxinemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003 ; 59 : 282-8.
- Pop VJ, de Vries E, van Baar AL *et al.* Maternal thyroid peroxidase antibodies during pregnancy: a marker of impaired child development? *J Clin Endocrinol Metab* 1995 ; 80 : 3561-6.
- Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, Jarolim P, Fischer GA, Larsen PR. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 241-9.
- Lazarus JH. Epidemiology and prevention of thyroid disease in pregnancy. *Thyroid* 2002 ; 12 : 861-5.
- Poppe K, Glinoe D, Tournaye H *et al.* Impact of ovarian hyperstimulation on thyroid function in women with and without thyroid autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 ; 89 : 3808-12.
- Laoa-Fernandez JB, Matsuo H, Murakoshi H, Hamada AL, Tsang BK, Maruo T. 3,5,3'-Triiodothyronine down-regulates Fas and Fas ligand expression and suppresses caspase-3 and poly (adenosine 5'-diphosphate-ribose) polymerase cleavage and apoptosis in early placental extravillous trophoblasts in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 ; 89 : 4069-77.
- Vaquero E, Lazzarin N, De Carolis C, Valensise H, Moretti C, Ramanini C. Mild thyroid abnormalities and recurrent spontaneous abortion: diagnostic and therapeutic approach. *Am J Reprod Immunol* 2000 ; 43 : 204-8.
- Glinoe 2004. The impact of maternal thyroid disease on the developing foetus: implications for diagnosis, treatment and screening. www.hotthyroidology.com
- Zimmermann M, Delange F. Iodine supplementation of pregnant women in Europe: a review and recommendations. *Eur J Clin Nutr* 2004 ; 58 : 979-84.